

氏 名	杉 本 雄 一
生 年 月 日	
本 籍	群馬県
学 位 の 種 類	博士 (薬学)
学 位 記 番 号	博乙第217号
学位授与の日付	平成12年9月29日
学位授与の要件	論文博士 (学位規則第4条第2項)
学位授与の題目	アルキン-コバルト錯体を活用した新規エンド型閉環反応の開発
論文審査委員(主査)	花岡美代次 (薬学部・教授)
論文審査委員(副査)	染井 正徳 (薬学部・教授) 石橋 弘行 (薬学部・教授) 向 智里 (自然科学研究科・教授) 田村 修 (薬学部・助教授)

学 位 論 文 要 旨

Abstract

This work constitutes highly stereoselective and regioselective endo mode ring closure based on alkyne- $\text{Co}_2(\text{CO})_6$ complex. Treatment of *trans*-epoxy-alcohols **2** with $\text{Co}_2(\text{CO})_8$ gave the corresponding cobalt complexes, which were subsequently exposed to a catalytic amount of $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$ at -78°C to provide exclusively *cis*-cyclized products *via* endo mode cyclization pathway. *cis*-Congeners, *cis*-**2** afforded the corresponding *trans*-cyclized products exclusively. This novel cyclization has been found to proceed with retention of configuration at the propynyl stereogenic center. Requirement for stereoselectivity in cyclization was discussed.

In addition, treatment of **2** having electron-donating groups at acetylenic terminus with a catalytic amount of $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$ afforded endo products with inversion of stereochemistry at the propynyl position in a highly stereoselective manner, whereas **2** possessing electron-withdrawing substituents at the acetylenic terminus provided under similar acidic condition the corresponding exo products in a highly selective way.

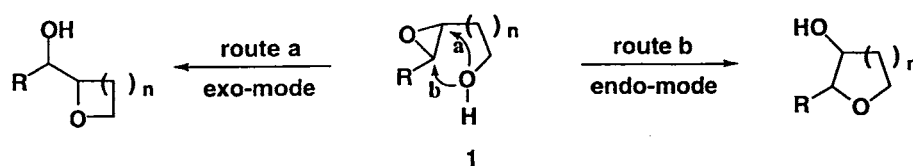
Taking advantage of this newly developed endo mode ring closure, a total synthesis of (±)-swainsonine has been completed.

1. はじめに

テトラヒドロピランやテトラヒドロフラン骨格を構成成分とする生理活性化合物が天然から数多く単離されている。これらのエーテル環含有天然有機化合物の合成を指向し、新しい環構築反応を検討する際、最も効率よくしかも直接的な方法として、エポキシアルコール体 **1** の閉環反応を取り上げることができる。しかしながら、exo 型閉環反応 (route a) と endo 型閉環反応 (route b) が競争的に起こり得る様な化合物の閉環反応においては、

通常 *exo* 型閉環反応が優先し、*endo* 型閉環反応は不利なプロセスとされている。従って 1 の様なエポキシアルコール体から何らかの工夫をすることにより、*exo* 型閉環と *endo* 型閉環を任意に制御することが可能となれば、有機合成化学の面から有効な手法となり得るものと考えられる (Scheme 1)。

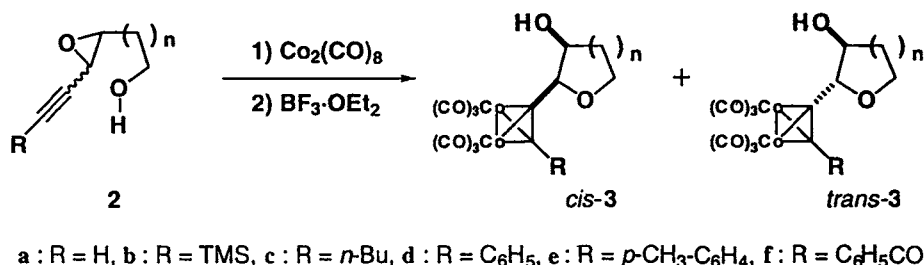
著者は、アルキン-コバルト錯体がプロパルギル位のカチオンを安定化する性質に着目し、エポキシ基の隣に三重結合を有する epoxy-alcohol 1 ($R:C\equiv CR'$) を出発物質として活用する新しいタイプの *endo* 型閉環反応の開発に成功した。また 1 ($R:C\equiv CR'$) をアルキン-コバルト錯体を形成せずに直接酸処理した場合においてもその閉環様式に興味ある知見を得た。



Scheme 1

2. アルキン-コバルト錯体を経由する閉環反応

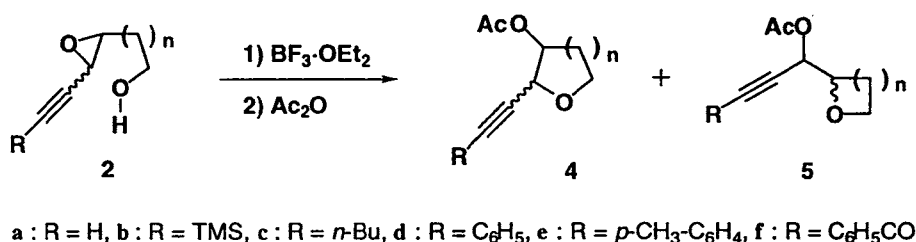
三重結合末端に各種置換基を有するエポキシアルコール体を合成し、閉環反応を検討した。まず *trans*-epoxy-alcohol 2a を CH_2Cl_2 中、dicobalt octacarbonyl ($Co_2(CO)_8$) と処理して対応するアルキン-コバルト錯体とした後、単離することなく $-78^\circ C$ に冷却し、触媒量の Lewis 酸で処理したところ、速やかに環化反応が進行し、テトラヒドロピラン 3a を高 *cis* 選択的 (*cis*-3a : *trans*-3a = 96 : 4) に与えた。この際、*exo* 型環化成績体であるテトラヒドロフラン誘導体は全く得られなかった。また *cis*-2a から同様の処理により高収率で *trans*-3a がほぼ一方的 (*cis*-3a : *trans*-3a = 1 : 99) に得られた。他の epoxy-alcohol 2b-f の閉環反応も検討したが、いずれも例外なく *endo* 型環化成績体のみを与えた。また、*trans*-2 から *cis*-3 が、*cis*-2 から *trans*-3 がそれぞれ高立体選択的に得られたことから、本閉環反応は立体保持で進行することが明らかとなった (Scheme 2)。本反応では、三重結合末端置換基の電子的性質及びエポキシ体の幾何異性に左右されず、常に *endo* 型閉環反応が立体保持で進行することが判明した。また本閉環反応の反応機構について考察を加えた。



Scheme 2

3. アルキン-コバルト錯体を経由しない閉環反応

一方 epoxy-alcohol **2** をアルキン-コバルト錯体とすることなく直接触媒量の Lewis 酸で処理し、得られた閉環体をアセチル化して単離したところ、閉環様式が三重結合末端置換基の電子的性質に大きく依存することが判明した。三重結合末端にカチオン安定化能力を有するフェニル基が存在する *trans*-**2d** の場合には、一方的に *endo* 型閉環反応が立体反転を伴って進行し、*trans*-**4d** のみを与えた。*cis*-**2d** から同様に高収率で *endo* 型環化成績体 *cis*-**4d** のみが得られた。一方電子吸引性基であるベンゾイル基を末端に持つ epoxy-alcohol **2f** からは *exo* 型閉環反応が優先したテトラヒドロフラン誘導体 **5f** がほぼ一方的に得られた。この際、立体反転を伴って閉環反応が進行することも明らかにした (Scheme 3)。

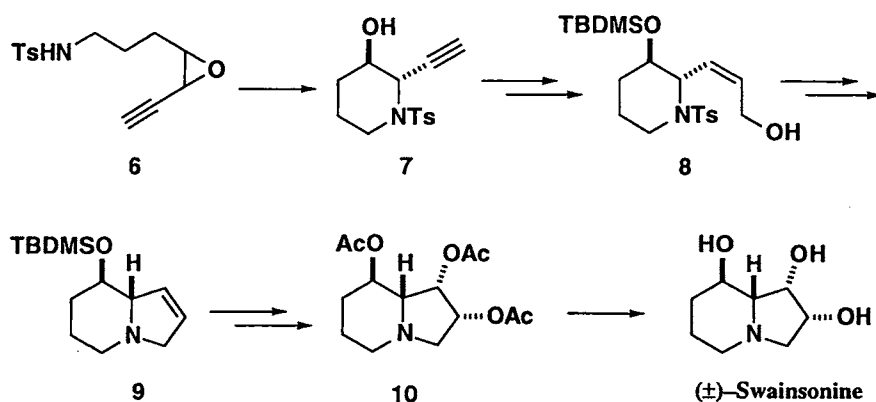


Scheme 3

4. (±)-Swainsonine の全合成

新規 *endo* 型閉環反応を活用し生理活性化合物の合成を行い、本反応の有機合成化学における有用性を確認した。標的化合物として *Rhizoctonia leguminicola*, *Swainsona canescens*, *Metarhizium anisopliae* より単離された indolizidine alkaloid の1つである Swainsonine を選び、その合成を検討した。分子内求核種としてアミノ基を有する *cis*-

epoxy-amine **6** を出発原料とし、対応するアルキン-コバルト錯体とした後、触媒量の Lewis 酸と処理することにより立体選択的に *trans*-ピペリジン誘導体 **7** を得た。水酸基を *tert*-butyldimethylsilyl (TBDMS)基で保護した後、三重結合末端に Cl-unit を導入し、続いて Lindlar 触媒を用いた還元により (*Z*)-olefin **8** へと変換した。窒素原子の保護基であるトシル基を除去した後、CH₂Cl₂ 中 CBr₄, PPh₃, Et₃N と処理することにより環化させ **9** を得た。次に立体選択的 *cis*-dihydroxylation により水酸基を導入後、triacetate **10** へと変換することにより異性体との分離に成功した。最後に保護基を除去し(±)-swainsonine の全合成を達成した (Scheme 4)。



Scheme 4

5. 結論

三重結合を隣に持つ epoxy-alcohol **2** を一旦対応するアルキン-コバルト錯体とすることにより、exo 型閉環反応を完全に抑え通常不利とされる endo 型閉環反応を一方向的に進行させることに成功した。また、本閉環反応ではプロパルギル位の立体が高度に保持されることも明らかにした。一方、**2** を直接閉環反応に付した場合には、閉環様式は三重結合末端置換基に大きく影響されること並びに立体反転を伴って閉環反応が進行することを明らかにした。以上の結果から、出発原料であるエポキシアルコール体の三重結合末端置換基、エポキシ基の幾何異性並びにコバルト錯体形成の有無を適宜選択することにより、endo 型及び exo 型閉環反応を任意に進行させることが可能となった。

更に本 endo 型閉環反応を活用して (±)-swainsonine の全合成を完成し、本反応の有用性を示すことができた。

学位論文審査結果の要旨

アルキン類を $\text{Co}_2(\text{CO})_8$ と処理すると、二分子の一酸化炭素の放出を伴ってアルキン-コバルト錯体を容易に合成することができる。このアルキン-コバルト錯体はその α 位、即ちプロパルギル位のカチオンを安定化する性質を有している。申請者はこの特異な性質を活用することにより、従来不利とされていたエンド型閉環反応を一方向的に進行させることに成功し、以下の成果を得た。

- 1) 三重結合の α , β 位にエポキシ基を有する *trans*-及び *cis*-4, 5-epoxy-6-heptyn-1-ol 類 (I) を $\text{Co}_2(\text{CO})_8$ と処理してアルキン-コバルト錯体とした後、 -78°C で触媒量の $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$ を用いて閉環反応を行うと、一方向的にエンド型閉環体であるテトラヒドロピラン誘導体 (II) が得られることを見出した。この際、興味あることに *trans*-I からは *cis*-II が、*cis*-I からは *trans*-II が立体選択的且つ立体特異的に生成することを明らかにした。
- 2) 同様に、炭素鎖の一つ短い 3,4-epoxy-5-hexyn-1-ol 類 (III) を出発原料として用いた時にもエンド型閉環は立体選択的且つ立体特異的に進行し、対応するテトラヒドロフラン誘導体 (IV) が得られることを明らかにした。
- 3) アルコール体 (I, III) をコバルト錯体とすることなく、直接 $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$ 処理すると、閉環様式は三重結合末端置換基の性質に依存し、カチオン安定化能力を有する置換基の場合はエンド型で、また電子吸引性置換基の場合にはエキソ型で閉環が起こることを明らかにした。
- 4) 新しく開発したエンド型閉環反応を窒素類似体に適用し、indolizidine alkaloid の (±)-swainsonine の立体選択的全合成を完成させた。

以上、申請者はアルキン-コバルト錯体の性質を活用して新規なエンド型閉環反応の開発に成功し、その有用性をアルカロイドの全合成を達成することにより証明した。よって本論文は新規反応の開発並びに天然物合成の両面から有機合成化学分野への寄与は大きく、博士(薬学)論文に値するものと判定した。